



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Raumfahrtmedizin: Forschung für die Erde

Ullrich, Oliver

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-108134>

Conference or Workshop Item

Originally published at:

Ullrich, Oliver (2014). Raumfahrtmedizin: Forschung für die Erde. In: Swiss review of military and disaster medicine, Switzerland, February 2014, Offizielles Publikationsorgan der Schweizerischen Gesellschaft der Offiziere der Sanitätstruppen.

Raumfahrtmedizin: Forschung für die Erde

Hon.-Prof. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Oliver Ullrich, Direktor, Ordentlicher Professor für Anatomie, Anatomisches Institut, Medizinische Fakultät, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich, oliver.ullrich@uzh.ch

Key Words: Gravitationsbiologie, Raumfahrtmedizin, Regenerative Medizin

Raumfahrt ist im modernen Alltag bereits heute überall präsent. Moderne Kommunikation und Navigation, Wetter- und Klimabeobachtung, Ozeanographie, Geophysik und Umweltforschung sind ohne Raumfahrt in erdnahen Orbits nicht denkbar. Raumfahrt ist ein wesentlicher Motor technologischer Innovationen. Raumfahrtmedizinische Forschung ermöglicht die Präsenz des Menschen im All und somit die Entwicklung, Installation, Kontrolle und Instandhaltung dieser Technologien für die Erde. Auf der anderen Seite hat medizinische Forschung im All viele Bereiche der Medizin und Medizintechnik signifikant bereichert oder – wie im Falle der Telemedizin – entscheidend vorangetrieben.

Bereits heute werden viele Entwicklungen aus der Raumfahrt für die Medizin auf der Erde experimentell oder teilweise schon in der Routine eingesetzt, wie etwa die Methoden zur nichtinvasiven Messung der Lungenventilation und -perfusion, die nichtinvasive Körperkern-temperaturmessung, die intermittierende Unterdrucktherapie und die Vibrationsstimulation für Muskel- und Knochenaufbau. Zellbiologische Studien in Schwerelosigkeit öffnen nicht nur fundamentale neue Einsichten im Verständnis der Bedeutung der Schwerkraft für zelluläre und molekulare Prozesse, sondern könnten auch den Weg für innovative Technologien für Gewebeersatz in der regenerativen Medizin ebnen.

Gesundheit und Leistungsfähigkeit unter veränderter Schwerkraft

Neben dem muskuloskelettalen System, dem kardiovaskulären System,

der Ernährung der Pharmakologie und Toxikologie gehören die Störungen im Immunsystem zu den limitierenden Faktoren für die menschliche Gesundheit und Leistungsfähigkeit in der Schwerelosigkeit. Hier ist eine fundamentale Frage in den Mittelpunkt zu stellen: Ist die Architektur und Funktion des menschlichen Körpers und unserer Zellen in der Lage, unter den Bedingungen veränderter Schwerkraft zu leben, zu funktionieren, sich anzupassen, oder verhindert unser Bauplan vielleicht bereits auf zellulärer und molekularer Ebene ein Leben in Schwerelosigkeit? Somit kann das Verständnis, auf welche Art und Weise veränderte Schwerkraftbedingungen die menschliche Physiologie und seine zelluläre Funktion verändert, nicht nur zu einer besseren Einschätzung der Risiken und der Entwicklung von Präventiv- und Gegenmassnahmen für Langzeitraumflüge führen, sondern nicht mehr und nicht weniger einen Beitrag zu einer der fundamentalsten Fragen der Menschheit leisten: Kann der Mensch für längere Zeit oder gar auf Dauer den Planeten Erde überhaupt verlassen?

Labormedizin in Raumstationen

Viele fundamentale Störungen der Gesundheit und der Leistungsfähigkeit von Astronauten sowie deren physiologische Anpassung an das Leben und Arbeiten unter Weltraumbedingungen (z. B. des Knochenstoffwechsels und des Immunsystems) sind über ein kontinuierliches labormedizinisches Monitoring erfassbar. Es würde die regelmässige Überwachung des Status der besonders vom Raumflug beeinträchtigten Systeme des menschlichen Organismus, die Früherkennung von Störungen und die Erfolgskontrolle bei präventiven oder therapeutischen Massnahmen ermöglichen. Derzeit

existiert an Bord der International Space Station (ISS) weder eine entsprechende On-Orbit-Analytik noch eine zeitnahe Download-Möglichkeit von Proben. On-Orbit-Analyse-Systeme könnten auch klinische Studien und die biowissenschaftliche Forschung an Bord der ISS unterstützen. Eine für die On-Orbit-Analytik geeignete Technologie kann grundsätzlich in terrestrischen Einsatzfeldern zur Anwendung kommen, in denen die Analytik direkt vor Ort durchgeführt werden muss. Einsatzgebiete sind der Feldeinsatz in der Militärmedizin, der Einsatz an abgelegenen Orten und Orte mit eingeschränkter Infrastruktur (Arktis, Antarktis, Bohrinseln, Schiffe, U-Boote, Zivilschutzanlagen). Aufbauend auf dem Basisprinzip der Analytik sind auch Einsätze in der mobilen Umweltanalytik und Umwelttoxikologie vorstellbar.

Die grundsätzliche Eignung der Zytometrie, die auf der präzisen Erfassung physikalischer und chemischer Eigenschaften einer grossen Anzahl von Einzelzellen und anderer mikroskopisch kleiner Partikel beruht (1) für den Einsatz in Schwerelosigkeit, wurde bereits experimentell getestet (2). Moderne Zytometer können heute als hoch kompakte und hoch integrierte Geräte mit geringem Gewicht und Stromverbrauch gebaut werden und ermöglichen die Detektion von Molekülen in Zellen und auf Zelloberflächen, die DNA-Analytik, die Detektion oxidativen Stress, von Tumorzellen (3), von mikrobieller Kontamination (4) und von Viren (1). Die gesamte Prä-Analytik und Analytik kann hierbei in komplett geschlossenen System und kompletter Sterilität stattfinden, die Reagenzien zur Prä-Analytik sind als Trockensubstanz praktisch unbegrenzt (mehrere Jahre) haltbar.

Innovative Konservierung von Blutprodukten

Forschungsvorhaben in der Raumfahrt unterscheiden sich in Bezug auf die logistischen Herausforderungen enorm von Forschungsvorhaben auf der Erde. Die Vorbereitungen dauern oft Jahre, Biowissenschaft und Technologieentwicklung gehen Hand in Hand, und die durchgeführten wissenschaftlichen Experimente sind zuvor unzählige Male am Boden und in Simulationsanlagen erprobt und optimiert worden. Experimente mit lebenden menschlichen Zellen erfordern entweder das Upload lebender temperierter Zellkulturen oder kryokonservierte Zellen, die vor dem Zeitpunkt der Experimente an Bord der ISS aufgetaut und in Kultur genommen werden müssen. Der Upload lebender Zellkulturen restringiert deutlich die Zeit zwischen Upload und Experiment (üblicherweise auf wenige Tage) und stellt hohe Anforderungen an Temperaturkontrolle und -konstanz während des Uploads und an Lagerung und Kultivierung vor dem Experiment. Demgegenüber erfordert ein Upload kryokonservierter Zellen eine spezielle Kühleinrichtung (GLACIER-System), die aktuell nur für das Dragon-Raumschiff (SpaceX) möglich ist.

Ein Meilenstein in der Konservierung von human primären Blutzellen könnte die Lyophilisierung darstellen. Dabei wird eine Zellsuspension gefriergetrocknet und kann anschliessend bei Raumtemperatur ohne Qualitätsverlust gelagert werden. Die Rekonstitution der Zellen erfolgt über Zugabe von Wasser. Diese wurde experimentell erfolgreich an hämatopoietischen Stamm- und Progenitorzellen durchgeführt, die nach vier Wochen Lagerung bei Raumtemperatur und Rekonstitution eine volle Funktionalität aufwiesen (5). Der

gefrorene oder getrocknete Zustand einer Zelle repräsentiert seitens des zellulären Status eine ähnliche Situation, die Existenz in einem dehydrierten Zustand mit eingestellter Funktion. Der wesentliche Unterschied liegt aber darin, dass zur Aufrechterhaltung des gefrorenen Zustandes grosse Mengen an Energie für die Kühlung auf mindestens -80°C erforderlich sind, während getrocknete Zellen bei Raumtemperatur gelagert werden können. Die Lyophilisierung humaner Zellen wird daher intensiv für Lagerung und Transport von Blutprodukten wie Erythrozytenkonzentraten (6) oder Thrombozytenkonzentraten (7) entwickelt. Tatsächlich könnte eine funktionierende Technik zur Lyophilisation auch das Blutspendewesen revolutionieren. Gefriergetrocknete humane primäre hämatopoietische Zellen, die nach Rekonstitution voll funktionsfähig sind, würden nicht nur die Forschung auf der ISS massiv vereinfachen, sondern auch für die Weltraummedizin von hohem Nutzen sein (Lagerung von gegebenenfalls therapeutisch einsetzbaren hämatopoietischen Stammzellen oder auch von Blutprodukten für Transfusionen). Zudem würde die Lyophilisierung humaner primärer Blutzellen sichere Transporte dieser Zellen ohne aufwändige Gefrier- oder Kühlsysteme in abgelegene Regionen oder im Feldeinsatz in der Militärmedizin ermöglichen.

Veränderte Zellbiologie in Schwerelosigkeit

Eine Vielzahl von Studien lieferten bisher Erkenntnisse über teilweise dramatisch veränderte zelluläre und molekulare Prozesse unter veränderten Schwerkraftbedingungen (8). Zelluläre Reaktionen auf eine veränderte Schwerkraft können schnell und reversibel sein, wie z. B. die Oxidative Burst

Reaktion in Makrophagen (9) oder eine längere Zeit beanspruchen wie etwa der Umbau des Zytoskeletts (10). Diese zellulären Effekte könnten wiederum einer Vielzahl von schweren systemischen Auswirkungen der Schwerelosigkeit, wie z. B. auf das Immunsystem oder den Knochenstoffwechsel, zugrunde liegen. Die auslösenden primären molekularen Ursachen liegen bisher allerdings noch im Dunkeln und sind Ziel intensiver aktueller Forschung.

Die Gewichtskraft einer einzelnen Zelle oder einer subzellulären Struktur ist im Vergleich mit anderen auf die Zellen wirkenden Kräfte zu gering, um bei Änderungen des Schwerfeldes ein Signal zu erzeugen, das beispielsweise thermische oder mechanische Einflüsse überlagert. Trotzdem ist es eine Tatsache, dass schwerkraftsensitive Reaktionen von menschlichen Zellen bereits vielfach nachgewiesen werden konnten. Die Vorspannung seiner mechanischen Elemente gibt der Zelle ihre Formstabilität (11). Durch Änderung dieser Vorspannung in der Schwerelosigkeit kann es zu einer Änderung des Faltungszustandes zytoskeletaler Proteine kommen, wodurch Bindungsstellen für andere Proteine freigelegt oder verborgen werden können und somit die Bindung von Signalproteinen beeinflussen (12). Hier könnte dann eine Schwerkraftänderung über das Zytoskelett in ein intrazelluläres Signal transduziert werden. Intrazelluläre Zytoskelettelemente oder Strukturen der extrazellulären Matrix können an Ionenkanäle gekoppelt sein, so dass schwerkraftassoziierte Veränderungen oder direkt auf die Lipidmembran einwirkende mechanische Kräfte einen Ionenstrom transduzieren könnten, der zur Auslösung intrazellulärer Signalprozesse führt. Unterschiedliche Zellspezifität-

ten schwerkraftregulierter Reaktionen könnten somit die Folge spezifischer Proteinausstattungen und Signalverarbeitungen sein, während der Primärprozess, die Transduktion über das Zytoskelett, als einheitliches Prinzip zugrunde liegen könnte. Die zelluläre Schwerkraftwahrnehmung ist daher wahrscheinlich nicht die Folge der direkten Aktivierung eines Schwerkraft wahrnehmenden einzelnen Moleküls, sondern Folge der Änderung der Kraftwirkung auf die extrazelluläre Matrix, der Zellform, der Zytoskelettorganisation oder der inneren Vorspannung der mechanischen Elemente der Zelle (13).

Dreidimensionale Zellkulturen für Gewebeersatz

Unser heutiges zellbiologisches Wissen basiert zumeist auf traditionellen zweidimensionalen (2D) Standardzellkulturtechniken auf Plastiksubstraten. In natürlicher Umgebung existieren Zellen aber zumeist in einem dreidimensionalen (3D) Verbund. 2D-Zellkulturen repräsentieren daher nur sehr eingeschränkt die Realität in Geweben. Somit kann es sein, dass viele in 2D-Kulturen gewonnenen zellbiologischen Erkenntnisse nur wenig der physiologischen Realität entsprechen.

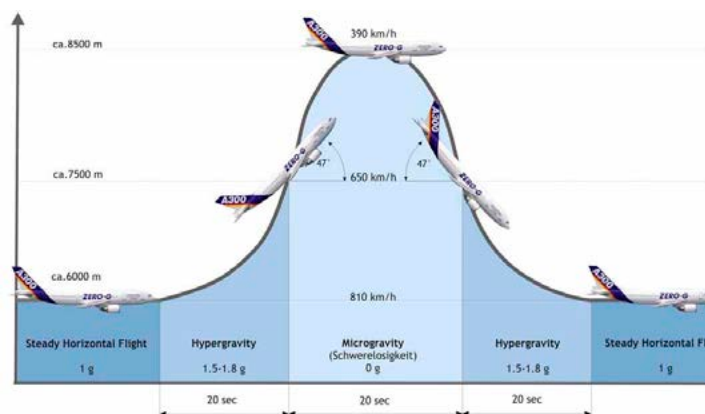
In Schwerelosigkeit kommt es dagegen zu einem dreidimensionalen gewebeähnlichen Wachstum. Dieses ist nicht nur im All erreichbar, sondern auch in Bioreaktoren, die physikalische Eigenschaften der Schwerelosigkeit weitgehend simulieren (random positioning machine, RPM) (14). Hier können die in realer Schwerelosigkeit gewonnenen grundlegenden zellbiologischen Erkenntnisse direkt in eine biotechnologische Anwendung umgesetzt werden, die zur Herstellung von Gewebetransplantaten in der rekonstruktiven Chirurgie

und regenerativen Medizin dienen kann. Beispielsweise produzieren in einer RPM kultivierte Chondrozyten eine extrazelluläre Matrix wie in der Proliferationszone der Wachstumsfuge (15). Somit lassen neue Methoden zum Einsatz simulierter Schwerelosigkeit am Boden auf die Herstellung komplexer Gewebe zum Einsatz bei Transplantationen hoffen.

Zusammenarbeit von Raumfahrtmedizin und Militärmedizin

Grundherausforderung der Raumfahrtmedizin im engeren Sinne ist es, Astronauten, also ausserordentlich leistungsstarke und gesundheitlich stabile Menschen, unter extremen Umweltbedingungen gesund und leistungsfähig zu halten. Dieses ist nicht allein ein

A



B

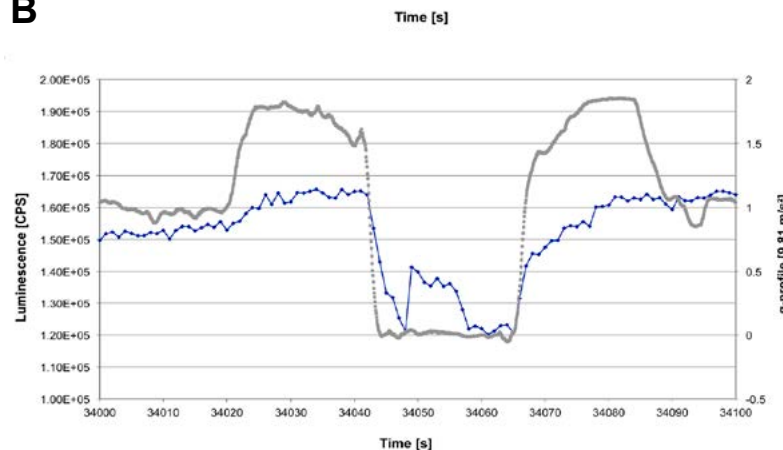


Abb. 1: Beispiel einer schnellen und reversiblen Reaktion unter Schwerelosigkeit. Während eines Parabelmanövers (A) setzt in Schwerelosigkeit sofort eine Hemmung der Oxidative Burst Reaktion in aktivierten Makrophagen ein (B). Graue Linie: Höhe der Schwerkraft, blaue Linie: Freisetzung von Sauerstoffradikalen. Quelle: Referenz 9. Genehmigung vorhanden.

grundsätzliches Anliegen der Raumfahrtmedizin, sondern auch eine fundamentale Aufgabe der gesamten Medizin, einschliesslich der Militärmedizin. Raumfahrtmedizinische und humanphysiologische Studien können in Zukunft viel mehr verknüpft werden, um die integrative Erforschung des gesamten gesunden Menschen unter hochstandardisierten Bedingungen zu ermöglichen. Entwicklung und Anwen-

dung von zuverlässigen und robusten Technologien und Methoden für den Einsatz in extremen Umgebungen und unter grössten logistischen Herausforderungen sind zentral wichtige Komponenten der Innovation, sei es für den Einsatz auf einer Raumstation oder im Feldeinsatz. Aufgrund ähnlicher medizinischer, wissenschaftlicher und technologischer Aufgaben existieren traditionell viele Verzahnungen zwischen

der militärischen Flugmedizin und der Raumfahrtmedizin. Die Deutsche Bundeswehr hat dieser Konstellation Rechnung getragen und am 1. Oktober 2013 den Fliegerärztlichen Dienst der Luftwaffe, das Flugmedizinische Institut und die Dienststelle Generalarzt Luftwaffe im neuen Zentrum für Luft- und Raumfahrtmedizin der Luftwaffe (ZentrLuMedLw) am Standort Köln zusammengeführt. Zwischen dem neuen

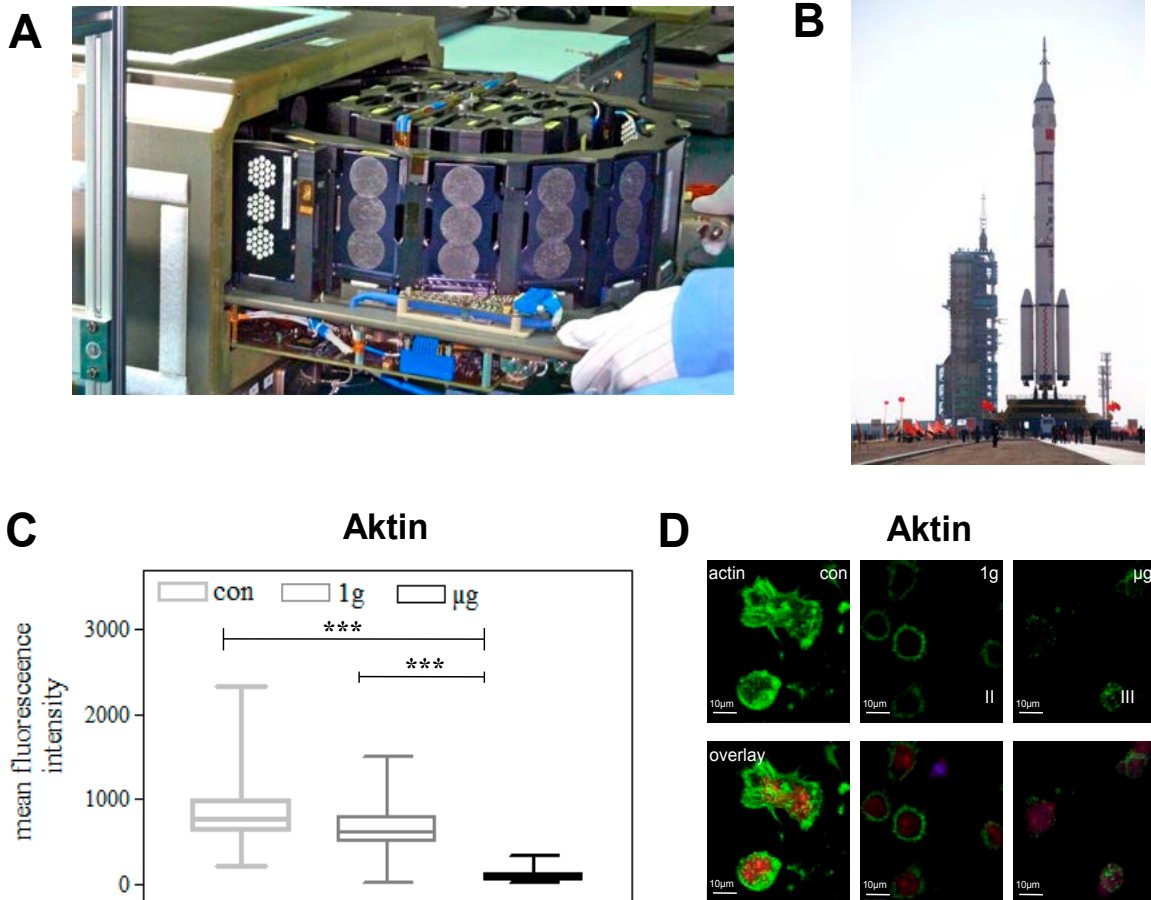


Abb. 2: Umbau des Aktin-Zytoskeletts nach drei Tagen Schwerelosigkeit. Experiment auf der SIMBOX/Shenzhou-8-Mission. A. Einbau der Experimenteinheiten, installiert auf 0g-Positionen oder 1g-Positionen (Referenzzentrifuge), in das SIMBOX-System vor Integration in das Shenzhou-Raumschiff. B. Lange Marsch 2F (TOW 497000 kg, Höhe 58 m) während des Roll-Out am 26.10.2011. C. Konfokale mikroskopische Analyse des Aktin-Zytoskeletts in 0g im Vergleich zu 1g und den Zellkulturkontrollen (con). Median der «mean single cell fluorescence intensities» von jeweils 200-1000 Zellen, *** = $p < 0.001$. D. Aktin-Färbung (oben) und overlay (unten) von CellMask (rot), TUNEL (blau) und Aktin (grün). Quelle: Referenz 10. Genehmigung vorhanden

ZentrLuRMedLw und dem am selben Standort angesiedelten Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt (DLR) besteht eine sehr enge Zusammenarbeit. Als einzige «Ressortforschungseinrichtung» der Luftwaffe führt das ZentrLuRMedLw eigene anwendungsorientierte Forschung durch. Dabei ist der Wissenschaftskoordinator gleichzeitig auch der Stellvertreter des Generalarztes der Luftwaffe und leitet in seinem Auftrag den täglichen Dienstbetrieb des Zentrums.

Die Kernkompetenz der Raumfahrtmedizin, den Menschen als Ganzes zu untersuchen, wird für die moderne medizinische Forschung immer wichtiger. Forschen im Weltraum hilft uns in vielfacher Weise bei der Lösung von Fragen, die wir uns auf der Erde stellen. Viele wichtige Phänomene können überhaupt erst verstanden werden, wenn wir sie unter Weltraumbedingungen erforschen. Eine Trennung von so genannter «terrestrischer Forschung» und «Forschung im Weltraum» ist schon lange nicht mehr zeitgemäss. Es geht immer um grundlegende wissenschaftliche Fragen, ob man sie nun besser auf der Erde oder besser im Weltraum untersucht, oder beides miteinander verknüpft.

Referenzen

- (1) Göhde R et al. BIOSpektrum 2010; 3: 320-322
- (2) Crucian BE, Sams CF. Microgravity evaluation of a potential spaceflight-compatible flow cytometer. Cytometry, 2005; 66: 1-9.
- (3) Cossarizza A et al. Nature Protocols 2009, 4(22): 1790-1797
- (4) Egli T. Neue Methoden in der Wasseranalytik. gwa 2010, 4: 315-324
- (5) Buchanan N et al. Preservation of Differentiation and Clonogenic Potential of Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells during Lyophilization and Ambient Storage. PLoS ONE 2010; 5(9): e12518
- (6) Arav A, Natan D. Freeze drying (lyophilization) of red blood cells. J Trauma. 2011; 70(5 Suppl): S61-S64
- (7) Xu MJ, Chen GM, Fan JL, Liu JH, Xu XG, Zhang SZ. Moisture sorption characteristics of freeze-dried human platelets. J Zhejiang Univ Sci B. 2011; 12(3): 210-218
- (8) Ullrich O, Thiel CS. Gravitational Force: Triggered Stress in Cells of the Immune System. In: Stress Challenges and Immunity in Space, Ed: A. Choukèr (ed.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012; 14: 187-202
- (9) Adrian A, Schoppmann K, Sromicki J, Brungs S, von der Wiesche M, Hock B, Kolanus W, Hemmersbach R, Ullrich O. The oxidative burst reaction in mammalian cells depends on gravity. Cell Commun Signal. 2013; 11: 98
- (10) Paulsen K, Tauber S, Götz N, Simmet DM, Engeli S, Birlem M, Dumrese C, Karer A, Hunziker S, Biskup J, Suh D, Hürlimann E, Signer C, Wang A, Sang C, Grote KH, Zhuang F, Ullrich O. Severe disruption of the cytoskeleton and immunologically relevant surface molecules in a human macrophageal cell line in microgravity – Results of an in vitro experiment on board of the Shenzhou-8 space mission. Acta Astronautica 2014; 94(1): 277-292
- (11) Vogel V, Sheetz M. Local force and geometry sensing regulate cell functions. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7:265-275
- (12) Ingber DE. Tensegrity I. Cell structure and hierarchical systems biology. J Cell Sci 2003; 116:1157-1173
- (13) Ingber D. How cells (might) sense microgravity. FASEB Journal 1999; 13:S3-S15
- (14) Grimm D, Bauer J, Hemmersbach R, Ulbrich C, Pietsch J, Wehland M, Infanger M. Biotechnologische Nutzung der Schwerelosigkeit für medizinische Forschung – Analyse humaner Zellen nach Schwerelosigkeit. Flug u Reisemed. 2013; 20(4): 173-178
- (15) Ulbrich C, Westphal K, Pietsch J, Winkler HDF, Leder A, Bauer J, Kossmehl P, Grosse J, Schoenberger J, Infanger M, Egli M, Grimm D. Characterization of human chondrocytes exposed to simulated weightlessness. Cell Physiol Biochem 2010, 25: 551-560

Abstract:

Spaceflight is present everywhere in modern life today: Modern communications and navigation, weather and climate monitoring, oceanography, geophysics and environmental research would not be possible without spaceflight in the low Earth orbit. Spaceflight is a key driving force of technological innovations and space medicine guarantees the presence of humans in space and thus the development, installation, inspection and maintenance of space technologies for Earth. On the other hand, medical research in space has significantly enriched and advanced modern medicine and medical technology, such as telemedicine, non-invasive monitoring and point-of-care laboratory analysis technology. Even today, many developments from space medicine are used on Earth, either experimentally or in routine, such as methods for non-invasive measurement of body core temperature and vibration stimulation of the musculoskeletal system. Cell biological studies in microgravity not only open new fundamental insights in the understanding of the importance of gravity for life on Earth, but could also pave the way for new innovative technologies for tissue regeneration. Thus, space is a laboratory for development and innovation of new technologies and for research in medicine, biology and engineering.